

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. H. Hensel

Die Wirkung dreier vasoaktiver Stoffe auf die lokale Myokarddurchblutung von wachen, frei beweglichen Hunden bei oraler Applikation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dieter Ksinsik
aus Mähr.-Ostrau

Marburg 1968

Die Wirkung dreier vasoaktiver Stoffe auf die lokale Myokarddurchblutung von wachen, frei beweglichen Hunden bei oraler Applikation



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dieter Ksinsik

aus Mähr.-Ostrau

Marburg 1968



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 19.2. 1968

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. R. Siegert

Referent: Prof. Dr. med. H. Hensel

Correferent: Prof. Dr. med. M. Siess

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	5
B. Fragestellung	6
C. Zu den Substanzen	6
D. Methode	8
1. Meßprinzip	8
2. Eigene Versuchsanordnung	10
3. Operationstechnik	11
4. Aufbau der Versuche	13
E. Ergebnisse	15
1. Spontane Myokarddurchblutung im Tagesverlauf	15
2. Reaktionen der Myokarddurchblutung bei morgendlicher Fütterung einer koronaraktiven Substanz	15
3. Verhalten der morgendlichen Myokarddurchblutung nach fortgesetzter Fütterung vasoaktiver Substanzen	21
4. Vergleich der Wirksamkeit der verschiedenen Substanzen	23
F. Diskussion	25
G. Zusammenfassung	31
H. Tabellen	32
I. Literatur	44



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554409_0058

A. Einleitung

Erst vor wenigen Jahren begann man damit, Durchblutungsmessungen des Myokards an wachen Tieren vorzunehmen (DÖRNER und WICK 1959; BETZ und BENZING 1963; GREGG 1963). Vorher wurden ausschließlich narkotisierte Tiere oder isolierte Herzpräparate bei diesen Versuchen verwendet. Das lag zum Teil am Fehlen der technischen Möglichkeiten. Bis 1930 verwendete man fast ausschließlich hydrodynamische Methoden zur Durchblutungsmessung wie etwa das Strompendel, die Rotametermethode, Turbinometer u.a. (WETTERER 1963). Erst nach 1930 setzte eine lebhafte Entwicklung auf dem Gebiet der Durchblutungsmessung ein. 1933 entwickelte GIBBS die Methode der Wärmeleitmessung, die von HENSEL (1953, 1954, 1956, 1963) für verschiedene Fragestellungen modifiziert wurde. Durch die Wärmeleitmessung wurde es möglich, Durchblutungsmessungen in Experiment und Klinik unter weitgehend physiologischen Bedingungen durchzuführen. Die Durchblutung kann an wachen, nicht narkotisierten Tieren gemessen werden, die frei beweglich sind. Die Methode erlaubt auch, natürliche und spontane Durchblutungsschwankungen zu beobachten und in ihrer Quantität etwa mit pharmakologisch erzeugten Effekten zu vergleichen. Es kann über mehrere Wochen und Monate die chronische Einwirkung von Pharmaka beispielsweise auf das gesunde und kranke Herz studiert werden, wobei das Experiment in diesem Fall am ehesten einen Vergleich mit der klinischen Therapie erlaubt. Die Dauer der Meßmöglichkeit wird nur durch den Bruch der Sonde begrenzt (HENSEL 1964). Die Vorzüge dieser Methode liegen auch darin, daß keine Eingriffe in den Strömungsverlauf der Gefäße notwendig sind (GOLENHOFEN, HENSEL und HILDEBRANDT 1963; KIESE und LANGE 1957) und daß die Durchblutung in relativ unzugänglichen Gewebsteilen eines Organs gemessen und die lokale Durchblutung einzelner Organanteile untereinander verglichen werden kann (GIBBS 1933), was z.B. wichtig ist bei Stoffwechseluntersuchungen in einem bestimmten Gebiet. Methoden wie Thermostromuhr, elektro-

magnetische verfahren, Rotameter u.a. integrieren die Gewebsdurchblutung auf Grund eines Durchblutungswertes, der an einem größeren Gefäß gewonnen wurde. Dabei werden etwaige Durchblutungsinhomogenitäten im Gewebe vernachlässigt und eine lineare Beziehung zwischen der Blutversorgung des Gewebes und der gemessenen Durchblutung des Gefäßes angenommen.

B. Fragestellung

Es sollte die Wirkung dreier koronaraktiver Substanzen an wachen, frei beweglichen Hunden mit Wärmeleitmessern erprobt und untereinander verglichen werden. Dabei interessierte sowohl die Myokarddurchblutungsänderung, die direkt nach der Verfütterung der Substanzen auftrat, als auch der Langzeiteffekt der Medikamente.

Es wurden folgende Substanzen verwendet:

1. 2,6 Bis (diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4.d)-pyrimidin. PERSANTIN^R
2. 4-Aethanolisopropanolamino-2,7-di-pyrrolidino-6-phenyl-pteridin. RE 124
3. 2-[(2,7-Dimorpholino-6-phenyl-pteridin-4-yl)-äthylimino]äthanol. R 40-RE 61

Hersteller der drei Substanzen: Fa. Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach.

C. Zu den Substanzen

Von den drei Pharmaka ist das Persantin schon seit Jahren als coronarwirksame Substanz bekannt und wird in den Kliniken therapeutisch angewendet. Die beiden anderen Stoffe sind neuartige Substanzen, über die noch keine Literatur vorliegt. Bei Persantin nimmt die Coronardurchblutung in gewissem Dosisbereich bei allen Applikationsarten zu (KADATZ 1959; BETZ, BRAASCH und HENSEL 1961; BOSSHAMMER 1965; BETZ und BENZING 1963; NEUHAUS, NASSERI, FIEDLER und SEKI 1963). Allerdings gehen die Meinungen über die maximale Coronardurchblutungsänderung bedeutend auseinander. Dafür wird von BRETSCHNEIDER u.a. (1959) eine ver-

schiedene Ausgangslage der Coronarreserve und unterschiedliche methodische Fehlermöglichkeiten verantwortlich gemacht. BRETSCHNEIDER und andere (1959) erreichten nach 0,1 - 0,3 mg/kg Persantin i.v. Durchblutungssteigerungen bis zu 400%, LOCHNER und NASSERI (1960) nach 0,2 mg/kg i.v. 200%, KADATZ (1959) nach 0,3 mg/kg i.v. 113%, GEBHARDT (1961) am isolierten Kaninchenherzen nach Infusion von Persantinlösungen in der Verdünnung 1:40000 300%, BETZ, BRAASCH und HENSEL (1961) nach 0,4 bis 0,8 mg/kg i.v. Durchblutungssteigerungen um 200% des Ausgangswertes. Die Wirkung der Substanzen RE 124 und R 40-RE 61 auf die Coronardurchblutung wird von KADATZ (persönliche Mitteilung) bei gleicher Dosis als etwa doppelt so groß wie die von Persantin beschrieben. Z.B. beträgt bei 0,2 mg/kg i.v. die coronare Durchblutungssteigerung bei R 40-RE 61 ca. 125%, bei Persantin 51%. Untersuchungen der Blutdruckwirkung von Persantin ergaben eine Blutdrucksenkung bei allen Dosierungen (KADATZ 1959). Aber erst bei 0,5 mg/kg i.v. verschob sich die Relation von Coronardilatation zu peripherer Dilatation zu Ungunsten der Coronardurchblutung. BETZ, BRAASCH und HENSEL (1961) fanden eine Myokarddurchblutungszunahme selbst bis zu Dosen von 0,8 mg/kg i.v.. Blutdruckuntersuchungen an wachen Tieren, die Persantin peroral erhielten, liegen nicht vor. Die Blutdruckwirkung von RE 124 wird von KADATZ als ähnlich dem Persantin angegeben, der Blutdruck wird bei allen Applikationsarten gesenkt. Die Substanz R 40-RE 61 hat eine etwa doppelt so starke blutdrucksenkende Wirkung wie Persantin. Ein Vergleich der akuten Toxizität an weißen Mäusen nach KADATZ zeigt folgende Werte: LD₅₀ bei i.v.-Injektion von Persantin: 150 mg/kg, von R 40-RE 61: 112 mg/kg und von RE 124 liegt sie zwischen 25 und 30 mg/kg. An isolierten Rattenvorhöfen beschreibt KADATZ für RE 124 und R 40-RE 61 eine positiv inotrope und negativ chronotrope Wirkung. Für Persantin stellte er am Herzlungenpräparat der Ratte ebenfalls eine positiv inotrope Wirkung fest. Die Herzfrequenz nimmt bei Persantin weniger stark

ab, als bei den beiden anderen Substanzen. Positiv inotrope Wirkung des Persantin am Tierherzen stellten außerdem noch KIESE und Mitarbeiter (1960) und WEZLER (1961) und GEBHARDT (1961) fest. Klinische Berichte über die leistungsverbessernde Wirkung von Persantin sowohl des gesunden, als auch des kranken kompensierten und kranken dekompensierten Herzens liegen von HOCHREIN, SCHNEIDER und SELL vor (1962).

D. Methode

1. Meßprinzip

Die Methode der Wärmeleitmessung wurde 1933 von GIBBS entwickelt und inzwischen von mehreren Autoren variiert (HENSEL 1953, 1954, 1963; HENSEL, BETZ, W. DU MESNIL DE ROCHEMONT 1964; GOLENHOFEN, HILDEBRANDT 1963; KIESE und LANGE 1957).

Befindet sich in einem homogenen Medium ein Körper höherer Temperatur, so fließt von ihm in das Medium Wärme, die proportional der Temperaturdifferenz ϑ zwischen geheiztem Körper und einem Vergleichspunkt im Medium und der Wärmeleitzahl λ des Mediums ist (GOLENHOFEN, HENSEL und HILDEBRANDT 1963). Bei den verwendeten Sondentypen wird durch elektrische Aufheizung einer Lötstelle eines Kupfer-Konstantan-Thermoelementes mit Gleichstrom oder Wechselstrom eine Übertemperatur von $2-4^{\circ}\text{C}$ gegenüber einer ungeheizten Vergleichslötstelle erzielt. Dadurch entsteht eine elektromotorische Kraft, die einen Thermostrom fließen läßt. Dieser Thermostrom ist der Übertemperatur proportional (Seebeckeffekt). Das vorbeiströmende Blut übt einen Kühleffekt auf die geheizte Lötstelle aus und verändert die Temperaturdifferenz. Die Temperaturdifferenz zwischen geheizter und ungeheizter Lötstelle wird in $^{\circ}\text{C}$ am Registriergerät¹⁾ fortlaufend registriert. Die Wärmeleitzahl λ hat die Dimension $\text{cal/cm sec } ^{\circ}\text{C}$ und ist als diejenige Wärmemenge definiert, die bei der Einheit des Temperaturgefälles ($^{\circ}\text{C/cm}$) durch eine Querschnittseinheit (cm^2) pro Zeiteinheit (sec) fließt. Sie ist proportional dem Quadrat der Heizstromstärke I^2 und umgekehrt

1) Fluvograph der Fa. HARTMANN und BRAUN

proportional der Temperaturdifferenz ϑ : $\lambda = \frac{K \cdot l^2}{\vartheta} - a$.

K ist die Heizkonstante des Drahtes und wird vor Gebrauch einer jeden Sonde durch Eichung in 10% iger Gelatine bestimmt. Die Wärmeleitzahl der Gelatine ist $12,5 \cdot 10^{-4}$ cal/cm sec $^{\circ}\text{C}$. Die Größe a soll den Wärmekurzschluß zwischen geheizter und Gegenlötstelle wiedergeben. Sie ist bei unseren Messungen praktisch zu vernachlässigen. Der Begriff "Wärmeleitzahl" gilt physikalisch zunächst für ein homogenes Medium, das einen rein konduktiven Wärmeabstrom besitzt. Die Wärmeleitzahl ist quantitativ berechenbar. Bei den Durchblutungsmessungen wird aber vor allem die Wärmekonvektion gemessen. Die Methode erfaßt deshalb eine Scheinleitzahl, die auch als Wärmetransportzahl λ' bezeichnet wird. Man kann aber dann doch von Wärmeleitzahl sprechen, wenn ein Gebiet der terminalen Strombahn erfaßt wird, das eine isotrope und homogene Durchblutung und damit einen isotropen Wärmeabtransport besitzt.

Eine quantitative Eichung dieser Methode in ml Blut/g Gewebe $\cdot$ min. haben BETZ, HENSEL und DU MESNIL DE ROCHEMONT 1965 nach einem von ZIERLER (1965) und BETZ und Mitarbeiter (1966) beschriebenen Verfahren mit ^{85}Kr vorgenommen und dabei festgestellt, daß die Beziehung zwischen Wärmetransportzahl und ^{85}Kr - Clearance nur in gering durchströmten Gebieten linear war. In Gebieten größerer Durchblutung änderte sich die Wärmetransportzahl weniger stark als die mit ^{85}Kr gemessene Durchblutung. Außerdem zeigte sich, daß jede Sondenlage ihre individuelle Eichcharakteristik hatte. Die gleichen Befunde wurden an verschiedenen Organen auch beim Vergleich der Gesamtdurchblutung und der Wärmetransportzahl gefunden (KIESE und LANGE 1957; BETZ und HENSEL 1962; BETZ, BRAASCH und HENSEL 1961). Die kombinierte Anwendung der ^{85}Kr Clearance und der Wärmeleitmessung erlaubt eine lokale Durchblutungsmessung auch in gefäßarmen Meßgebieten und liefert quantitative Ergebnisse. Dagegen sind die Eichungen durch Perfusion oder die anderen quantitativen Meßmethoden immer an

größere Gefäße gebunden, deren Durchblutung unter Vernachlässigung von Durchblutungsinhomogenitäten auch repräsentativ für andere Gebiete des gleichen Organes gesetzt wird.

2. Eigene Versuchsanordnung

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden an insgesamt 16 Hunden unterschiedlichen Gewichts (6-31 kg) gewonnen. Meist handelte es sich um Mischrassen. Als Meßelement wurde eine flexible Kathetersonde nach HENSEL verwendet. Meß- und Vergleichspunkt liegen getrennt voneinander in je einer 4,3 mm langen und 1,5 mm dicken Goldspitze in Araldit^R 1) eingebettet. Beide Spitzen enthalten wahlweise heizbare Kupfer-Konstantan Elemente (HENSEL, BETZ, DU MESNIL DE ROCHEMONT 1964). Als elektrisches Heizsystem bietet sich wegen des günstigen Widerstandsverhältnisses eine Kupfer-Konstantan Kombination an. Konstantan hat einen sehr hohen spezifischen Widerstand, während der Widerstand von Kupfer nur 3,5% desjenigen von Konstantan beträgt (GOLENHOFEN, HENSEL und HILDEBRANDT 1963). Dadurch wird gewährleistet, daß zum einen durch geringe Heizstromstärken (16 - 25 mA) schon genügend hohe Übertemperaturen erzeugt werden und daß damit der Draht länger und dünner sein kann, zum anderen ein praktisch zu vernachlässigend kleiner Wärmeverlust über die Kupferzuleitungsdrähte stattfindet (HENSEL 1963). Der lange Teil des Meßsystems besteht aus Kupfer, der kurze aus Konstantan. Der Heizdraht aus Konstantan ist 0,02 mm dick und um die beiden Lötstellen des Meßsystems gewickelt. Die zuführenden Meß- und Heizdrähte sind von einem 3 mm dicken Plastikschlauch überzogen und enden in einem Kunststoffsockel mit Mikrobuchsen. 32 mm von der Spitze der Goldfassung entfernt werden die getrennten Heiz- und Meßleitungen in einem Verbindungsstück in die gemeinsame Zuleitung geführt. Bei der Implantation wird das Perikard über dem Verbindungsstück vernäht.

1) Hersteller: Ciba A.G., Basel

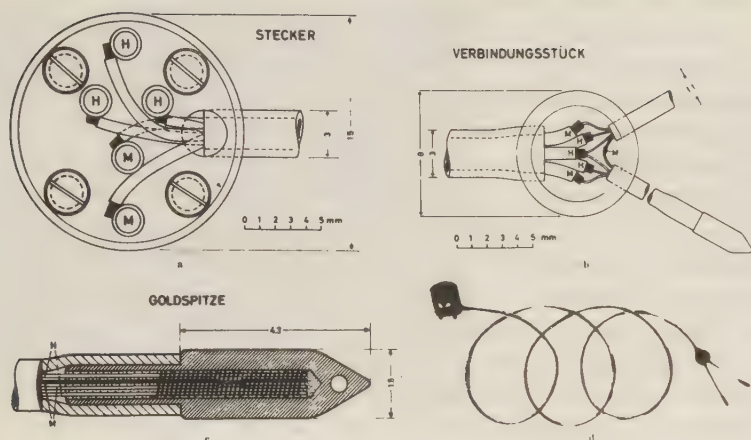


Abb. 1. a-d Aufbau der Sonde zur Registrierung der Myokarddurchblutung am wachen Tier. a Stecker, der mit vier Schrauben im Schädelknochen befestigt wird; b Verbindungsstück, welches im Perikard an der Außenseite des Myokard liegt; c Goldspitze mit Heizsystem; d Foto einer Sonde mit Stecker, Zuleitungen zum Herzen, Verbindungsstück und Goldspitzen. Der vordere Teil der Goldspitzen enthält eine Bohrung, durch die ein Faden geführt wird, welcher zum Einziehen der Sonde in das Myokard und zur Fixierung dient.

(Nach BETZ und Mitarbeiter 1966)

3. Operationstechnik

Die Sonden wurden den Tieren unter Nembutalnarkose¹⁾ (25mg/kg) und künstlicher Beatmung implantiert. Nach Öffnen der Schädelkalotte und der Haut des Thorax wurden die Sonden vom Schädel her mit der Kornzange unter der Haut bis in Höhe des linken vierten Zwischenrippenraumes geführt. Dieser wurde stumpf digital eröffnet und der Herzbeutel freigelegt, der vorsichtig in der Richtung eröffnet wurde, in der die Sonde implantiert werden sollte. Durch Anschlingen der Herzbeutelschnitttränder wurde die Lunge vom Operationsfeld fern gehalten. Dann führten wir die mit dünnen Supramidfäden angefädelten Sondenspitzen nacheinander tangential in die Wand des linken Ventri-

1) Nembutal^R, Pentobarbital-Na; Hersteller Fa. Abbot, London

kels ein. Sie lagen meist parallel in einem Abstand von ca. 1 cm zueinander im Gebiet rechts und links vom Ramus descendens der Arteria coronaria sinistra. Dabei wurde darauf geachtet, daß die Sonde in die mittleren Ventrikelschichten zu liegen kam, um die störenden Einflüsse durch Lunge oder Ventrikelblut auszuschalten. Versuche von BETZ, BRAASCH und HENSEL (1961) bewiesen, daß bei richtiger Lage der Sonde das Ventrikelblut keinen Einfluß auf die Meßwerte hat. Um ein zu schnelles Herausrutschen der Sonden zu verhindern, wurden die Supramidfäden über knopfähnlichen Kunststoffplättchen geschlossen, die dem Epikard außen anlagen. Damit wird auch ein Hin- und Herwandern der Sonde verhindert und die Gewebekonvektion herabgesetzt. Dann erfolgte der Verschluss des Perikards möglichst so, daß die Zuleitung der Sonde in ihrem intrathorakalen Verlauf genügend Bewegungsfreiheit hatte. Die Zuleitung zu den Sondenspitzen wurde in Form eines Kunststoffsockels mit Mikrobuchsen am Schädelknochen mit vier Schrauben befestigt. An dieser Stelle bestand bei den Tieren eine zeitlang ein sezernierender entzündlicher Reizzustand. Im allgemeinen erholten sich die Tiere nach der Operation erstaunlich schnell. Nur zwei Tiere gingen einige Tage nach der Operation an innerer Verblutung und Peritonitis (?) ein. Ein drittes Tier starb nach 33 Tagen an Lungengangrän. Sektionskontrollen zeigten, daß die Sonden nach ca. 14 Tagen fest und unverrückbar in einer Bindegewebsnarbe fixiert waren. Jedes Tier wurde postoperativ drei Tage mit Breitbandantibiotika und teilweise mit Sedativa behandelt. Schon am darauffolgenden Tag konnten die meisten Tiere fressen und herumlaufen.

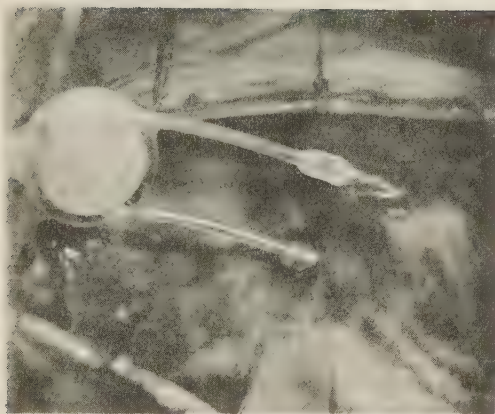


Abb. 2
Implantation der
Sonde ins Myokard.
Links im Bild: das
Verbindungsstück,
oben und unten: die
angeschlungenen Herz-
beutelschnitttränder.

4. Aufbau der Versuche

Mit der Messung der Myokarddurchblutung wurde sofort nach der Operation begonnen. Erst etwa am dritten Tag nach der Operation begann die Messung der coronardilatatorischen Wirkung der Testsubstanzen. Die Tiere wurden morgens zwischen 9 und 9.30 Uhr in nüchternem Zustand in den Versuchsraum geführt, an den sie sich schon vor der Operation gewöhnen konnten. Eine 3-4 Meter lange Zuleitung verband das Meßsystem im Hund mit dem Fluvographen. Außerdem waren die Hunde angeleint. Dann wurde etwa eine Stunde lang die Ruhedurchblutung gemessen und gewartet bis sich der Hund beruhigt und das Meßsystem auf einen konstanten Wert eingestellt hatte. Damit wurde an jedem Tag von neuem ein Bezugspunkt für die Durchblutungsänderung durch das Medikament gewonnen. Es wurde auch darauf geachtet, daß Beginn der Messung und Verfütterung der Substanzen jedesmal in denselben Zeitraum fielen, um Meßfehler durch Tagesschwankungen auszuschalten. Zwischen 10 und 10.30 Uhr wurde dann das Pharmakon zusammen mit etwas Futter verabreicht. Bei der Auswertung wurden nur solche Meßwerte verwendet, zu deren Zeitpunkt die Tiere ruhig lagen oder schliefen. Störungen durch Bewegung oder Emotionen wurden auf dem Registrierpapier vermerkt und

bei der Auswertung berücksichtigt. Der Durchblutungsverlauf und das Verhalten der Hunde wurde dann bis zu 9 Stunden nach Verfüterung der Substanzen beobachtet. Die Versuche an einem Tier wurden solange weitergeführt, bis die Sonden nicht mehr funktionierten. Daher war auch eine quantitative Eichung nicht möglich. Die Meßelemente hielten unterschiedlich lange, von einigen Tagen bis zu 13 Wochen. Bei dem Versuch, einen Langzeiteffekt der coronaraktiven Stoffe zu beobachten, wurden die morgendlichen Ruhedurchblutungswerte von Hunden, denen keine Testsubstanzen verfüttert worden waren in ihrem Verlauf mit solchen verglichen, denen über die gesamte Zeit während die Sonde funktionierte, Medikamente verabreicht wurden. Zu Beginn jeder Messung wurde der Nullgradient ϑ_0 gemessen. Das ist die Temperaturdifferenz, die infolge thermischer Inhomogenitäten im Gewebe bei ungeheizter Sonde einen Thermostrom fließen läßt. Besonders bei der Beobachtung von Langzeiteffekten kann die Veränderung des Temperaturfeldes falsche Durchblutungsverläufe vortäuschen. Durch häufige Kontrolle der Temperaturdifferenz bei ungeheizter Sonde ist diese Fehlermöglichkeit weitgehend reduziert.

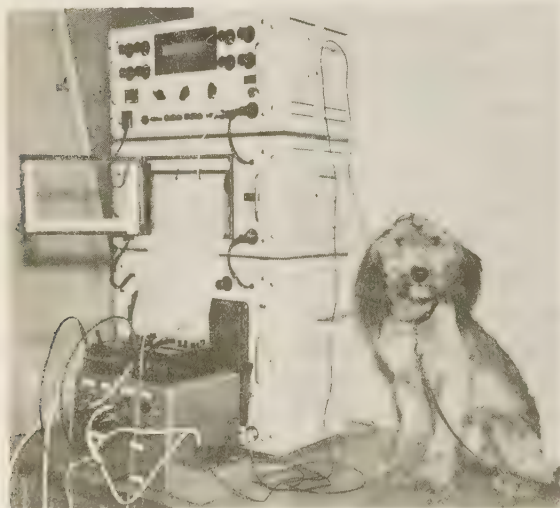


Abb. 3
Darstellung der Versuchsanordnung. Das Versuchstier ist über eine Meßleitung mit dem Registriergerät verbunden.

E. Ergebnisse

1. Spontane Myokarddurchblutung im Tagesverlauf

Um den etwaigen Einfluß von spontanen Tagesdurchblutungsschwankungen auf die Wirkung von gefäßaktiven Stoffen zu kennzeichnen, wurde bei mehreren Hunden in zeitlicher Analogie zu den Fütterungsversuchen die spontane Änderung der Wärmetransportzahl gegenüber einer Vorperiode registriert. Die Messung lief zum Teil über 8 Stunden. Die spontanen Durchblutungsänderungen im Tagesprofil sind beim Hund größenordnungsmäßig die gleichen wie bei der Katze (BOSSHAMMER 1966). Zwischen 13 und 15 Uhr liegt bei den beiden Tierarten die Myokarddurchblutung etwas unter dem Tagesmittelwert.

2. Reaktionen der Myokarddurchblutung bei morgendlicher Fütterung einer koronaraktiven Substanz

Persantin

Nach Fütterung von Persantin steigt die Myokarddurchblutung an. Im Mittel geschieht das nach 30 bis 50 Minuten, in Einzelfällen auch erst nach 90 Minuten. Bei der Dosierung erwies es sich als zweckmäßig 2,5 mg/kg als niedrigste Dosis zu nehmen, da geringere Dosen kaum noch Wirkungen zeigten. 20 mg/kg wurde als höchste Dosis gegeben, weil höhere Dosen zunehmend reizend auf den Magen-Darmtrakt wirkten. Die übliche Dosis, die dem Menschen gegeben wird, liegt bei ungefähr 2 mg/kg Körpergewicht. Die maximale Wirkung und der Beginn des Wirkungsverlustes verschob sich bei höherer Dosis nach rechts (Abb. 4), das heißt: bei der Dosierung 20 mg/kg war die größte Änderung der Wärmetransportzahl am spätesten zu verzeichnen. Während die Mittelwertskurven unterhalb dieser Dosis einen eingipfligen Verlauf zeigen, ist die Kurve bei 20 mg/kg zweigipflig. Im einzelnen betrug die maximale Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta \lambda$) bei 20 mg/kg $+0,68 \cdot 10^{-4}$ cal/cm sec $^{\circ}\text{C}$ eine Stunde nach Verfütterung und $+0,79 \cdot 10^{-4}$ cal/cm sec $^{\circ}\text{C}$ drei Stunden nach Verfütterung. Dann setzte langsam ein Wirkungsverlust ein. Neun Stunden nach Verfütterung war die Wirkung noch nicht ganz aufgehoben.

Die maximale Wirkung trat bei 10 mg/kg zwei Stunden nach Verfütterung auf und war mit $+0,64 \cdot 10^{-4} \text{ cal/cm sec } ^\circ\text{C}$ geringer als bei der Dosis 5 mg/kg, wo sie zum gleichen Zeitpunkt $+0,69 \cdot 10^{-4} \text{ cal/cm sec } ^\circ\text{C}$ betrug. Bei der Dosis 2,5 mg/kg zeigte sich nach 90 Minuten eine maximale Wirkung von $+0,72 \cdot 10^{-4} \text{ cal/cm sec } ^\circ\text{C}$. Nebenwirkungen zeigten sich bei Persantin nicht. Vereinzelt löste es bei Dosierungen um 10 mg/kg und darüber Erbrechen aus.

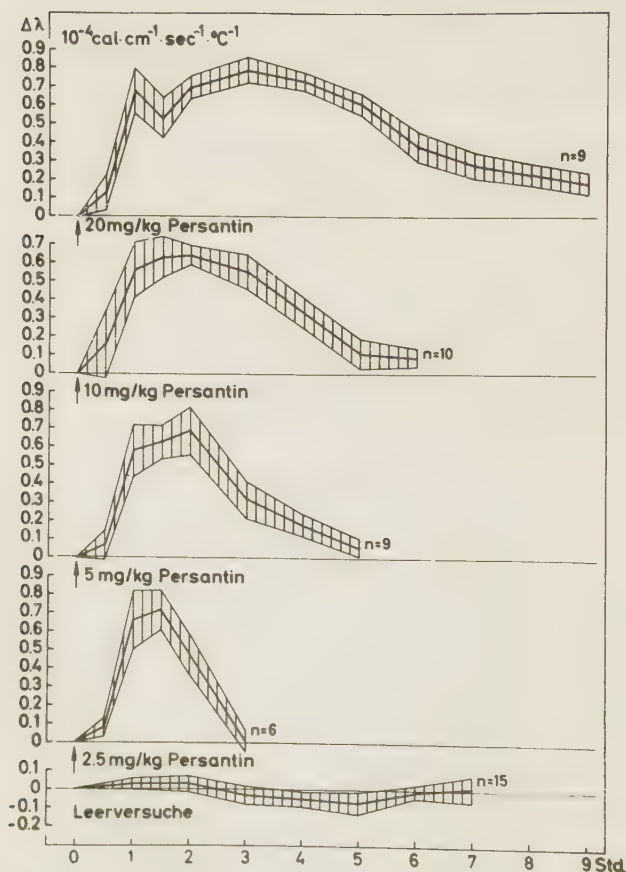


Abb. 4 Mittelwertskurven von Persantin bei verschiedenen Dosierungen. Der schraffierte Teil der Kurve gibt die σ_M -Streuung wieder.

RE 124

Die Substanz RE 124 steigert die Myokarddurchblutung. Es wurde die gleiche Dosierung wie bei Persantin verwendet, um vergleichbare Werte zu bekommen. Die Wirkung trat zwischen 23 und 40 Minuten ein, bei der kleinsten Dosierung erfolgte sie am schnellsten, bei der größten am langsamsten. Die maximale Änderung der Wärmetransportzahl betrug bei der Dosis 20 mg/kg nach 90 Minuten $+0,50 \cdot 10^{-4} \text{ cal/cm sec } ^\circ\text{C}$ und nach 3 Stunden $+0,54 \cdot 10^{-4} \text{ cal/cm sec } ^\circ\text{C}$; nach Fütterung von 10mg/kg nach 90 Minuten $+0,46 \cdot 10^{-4} \text{ cal/cm sec } ^\circ\text{C}$ und nach 3 Stunden $+0,50 \cdot 10^{-4}$

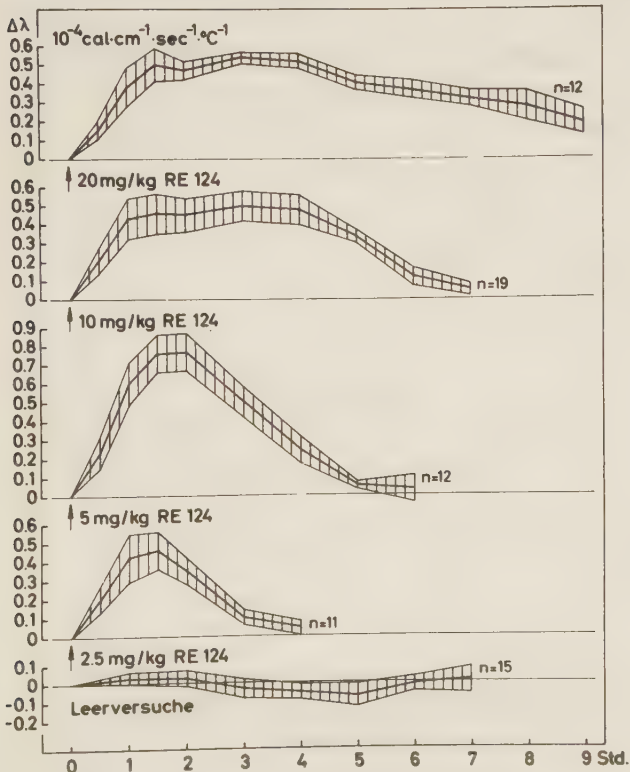


Abb. 5 Mittelwertskurven mit σ_M -Streuung von RE 124

cal/cm sec $^{\circ}\text{C}$. Diese beiden Mittelwertskurven sind doppeigipflig, die Kurven unterhalb 10 mg/kg haben einen eingipfligen Verlauf. Nach Verfütterung von 5 mg/kg trat die maximale Wirkung nach 90 bis 120 Minuten auf und betrug $+0,76 \cdot 10^{-4}$ cal/cm sec $^{\circ}\text{C}$ und die Kurve verlief für 30 Minuten plateauförmig. Die Dosis 2,5 mg/kg bewirkte nach 90 Minuten eine maximale Änderung der Wärmetransportzahl von $+0,46 \cdot 10^{-4}$ cal/cm sec $^{\circ}\text{C}$. Die Wirkungsdauer nahm mit kleiner werdender Dosis ab (Abb. 5). Auch Dosen von 40; 60; und 80 mg/kg riefen noch Durchblutungssteigerungen hervor, die sehr protrahierte Verläufe hatten. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Ganz vereinzelt trat oberhalb der Dosis von 10 mg/kg Erbrechen auf. Abb. 6 zeigt die Wirkung von 5 mg/kg RE 124 im Vergleich zu Amylnitrit, das dem gleichen Hund kurze Zeit vor Verabreichen der Testsubstanz zum Inhalieren vor die Nase gehalten wurde.

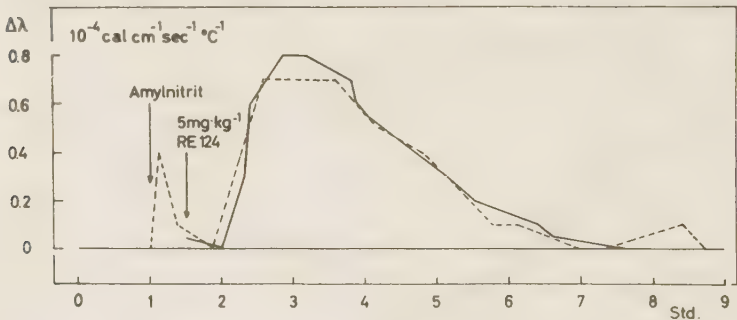


Abb. 6 Wirkung von Amylnitrit im Vergleich zu einer Dosis RE 124

R 40-RE 61

R 40-RE 61 wurde wegen seiner Nebenwirkungen nur in den drei niedrigeren Dosierungen verfütterter (2,5 mg/kg; 5 mg/kg; 10mg/kg). In diesem Dosisbereich löste es ebenfalls eine Mehrdurchblutung des Myokards aus. Der Beginn einer Änderung der Wärmetransportzahl erfolgte zwischen der 20. und 40. Minute. Bei der Verfütterung von 10 mg/kg

fiel die Myokarddurchblutung bei zwei Hunden initial ab. Bei einem Hund waren initial an verschiedenen Tagen sowohl Durchblutungsanstiege, als auch Durchblutungsabfälle zu beobachten, und bei einem vierten Tier stieg die Myokarddurchblutung nur an, verringerte sich aber in ihrem 60 - Minutenwert auch gegenüber dem 30 - Minutenwert.

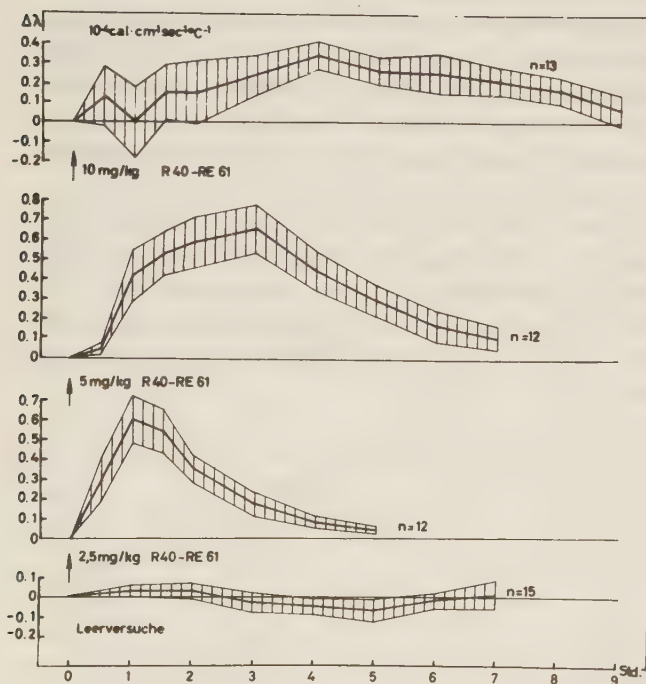


Abb. 7 Mittelwertskurven verschiedener Dosierung mit σ_M -Streuung von R 40-RE 61

Die maximale Änderung der Wärmetransportzahl trat nach 4 Stunden mit $+0,34 \cdot 10^{-4} \text{ cal/cm sec } ^\circ\text{C}$ ein. Die Mittelwertskurve zeigt einen zweigipfligen Verlauf. Bei der Dosis 5,0 mg/kg betrug die maximale Änderung 3 Stunden nach Verfüterung $+0,66 \cdot 10^{-4} \text{ cal/cm sec } ^\circ\text{C}$, bei 2,5 mg/kg

nach 60 Minuten $+0,60 \cdot 10^{-4} \text{ cal/cm sec } ^\circ\text{C}$. Auch hier nahm die Wirkungsdauer mit kleiner werdender Dosis ab. Die mittlere Dosierung von 5 mg/kg hatte den optimalen Effekt (Abb. 7). Abb. 8 stellt zwei Dosiswirkungskurven dieses Medikaments im Tagesverlauf bei einem Hund dar. R 40-RE 61 löste in allen Dosierungen, je höher, desto häufiger Erbrechen aus. Die Tiere bekamen durchweg erhebliche Verdauungsstörungen. Der Stuhl wurde dünnflüssig bis wässrig. Außerdem wurden die Tiere unruhig, winselten, jaulten und wälzten sich herum, wobei sie häufig in einer Zimmerecke in Rückenlage mit den Hinterläufen gegen die Wand gestemmt verharrten. Zum Teil verweigerten sie das mit der Testsubstanz dargebotene Futter und fraßen mehrere Tage gar nichts oder sie sonderten die in Drageeform gegebene Substanz erst sorgfältig mit der Schnauze vom Fleisch ab, ehe sie es fraßen. Bei einem Hund konnte ich in dem sonst völlig substanzlosen gelbschleimigen Erbrochenen einen ca. Fünfmarkstück großen Schleimhautfetzen feststellen. Das Tier hatte 24 Stunden lang vorher kein Fleisch gefressen.

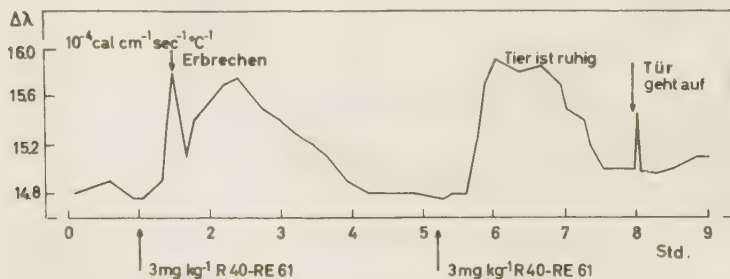


Abb. 8 Einzelkurve von R 40-RE 61. Vergleich verschiedener Einflüsse auf die Myokarddurchblutung.

3. Verhalten der morgendlichen Myokarddurchblutung nach fortgesetzter Fütterung vasoaktiver Substanzen.

Bei Langzeitversuchen (Abb. 9) mit fortgesetzter Fütterung vasoaktiver Substanzen in verschiedenen Dosierungen, von 2,5 mg/kg bis 20 mg/kg stieg im Verlauf der Versuche die Wärmetransportzahl an. Einzelne größere Unterschiede in der Ruhedurchblutung von Tag zu Tag sind durch Gradientenänderungen verursacht. Es läßt sich aber in der Beobachtung des Gradientenverlaufes keine Analogie zum Verlauf der Durchblutungskurven feststellen. Der Durchblutungsverlauf zeigt bei den Kurven 1 bis 4 (Abb. 9) in unterschiedlicher Ausprägung eine kontinuierliche Zunahme der Wärmetransportzahl.

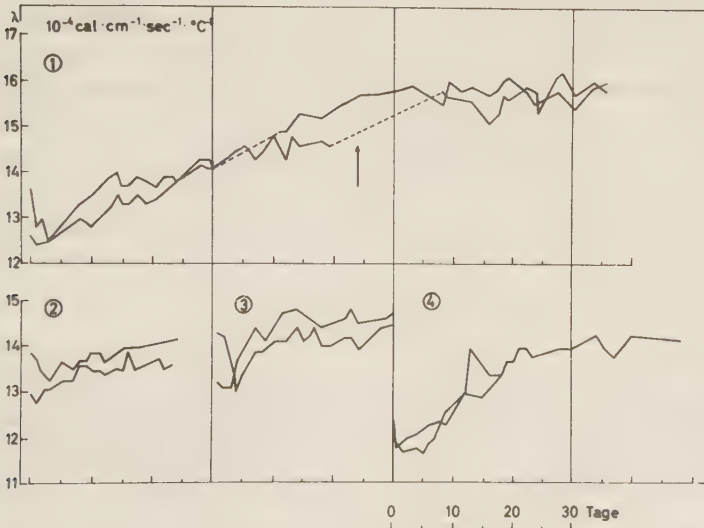


Abb. 9 Verhalten der morgendliche Spontandurchblutung des Myokards von 4 Munden bei fortgesetzter Verfütterung vasoaktiver Substanzen. Der Pfeil gibt den Zeitpunkt an, von dem ab eine Durchblutungsverminderung des Myokards auf die Gabe von Persantin und RE 124 erfolgte.

Kurve 1 der Abb. 10 wurde an einem Tier registriert, das bis zum 45. Tag nach der Operation keine vasoaktiven Stoffe bekommen hatte. Sie beginnt auch wie alle anderen in typischer Weise mit einer Verminderung der Wärmetransportzahl unmittelbar nach der Operation und zeigt dann etwa bis zum 21. Tag eine Zunahme der Durchblutung. Dann läßt sich eine fallende Tendenz der Kurve erkennen, die am 45. Tag mit der Verfütterung von Persantin unterbrochen wurde. Bis zum Zeitpunkt der Absetzung des Medikaments steigt die Kurve wieder an. Die Kurven 2 und 3 dieser Abbildung stellen ebenfalls Leerversuche dar. Die Meßsysteme dieser Tiere funktionierten aber beide schon nach kurzer Zeit nicht mehr, so daß deren Kurvenverläufe keine Aussagekraft haben. Wie die Kurve 1 der Abb. 10 erkennen läßt, entsteht ein Unterschied im Verlauf der Wärmetransportzahl zwischen dem Kontrolltier und den medikamentös behandelten erst nach dem 21. Tag. Der steile Anstieg der Kurve 3 in Abb. 10 ist durch eine Gradientänderung bedingt. Bei einem der Tiere, dessen Ruhedurchblutungswerte in Abb. 9, Kurve 1 aufgezeichnet sind, erfolgte von der 7.-8. Woche an (s. Pfeil) auf die Gabe von 10 mg/kg und höheren Dosen der Substanzen Persantin und RE 124 Durchblutungsverminderungen, die etwa zur gleichen Zeit nach Medikamenten-

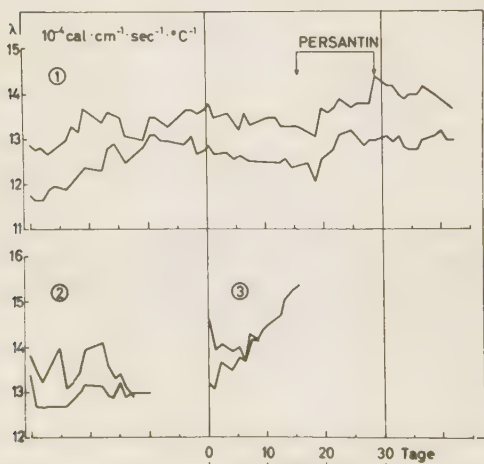


Abb. 10
Verhalten der morgendlichen Spontandurchblutung des Myokards bei drei Hunden, die nicht unter pharmakologischer Beeinflussung standen. In Kurve 1 wird ab 45. Tag für 18 Tage wieder täglich eine Dosis Persantin (5 mg/kg bis 20 mg/kg) zugeführt.

gabe einsetzten wie bei den übrigen Versuchen die Durchblutungsanstiege. Das berechtigt zu der Annahme, daß die Durchblutungsvermindierungen nicht zufälliger Natur, sondern durch Persantin und RE 124 bedingt waren. Bei geringeren Dosen als 10 mg/kg traten derartige Erscheinungen nicht auf (Abb. 11). Bei der Berechnung der Mittelwerte wurden Werte aus diesen Kurvenverläufen mit Durchblutungsverminderung nicht berücksichtigt.

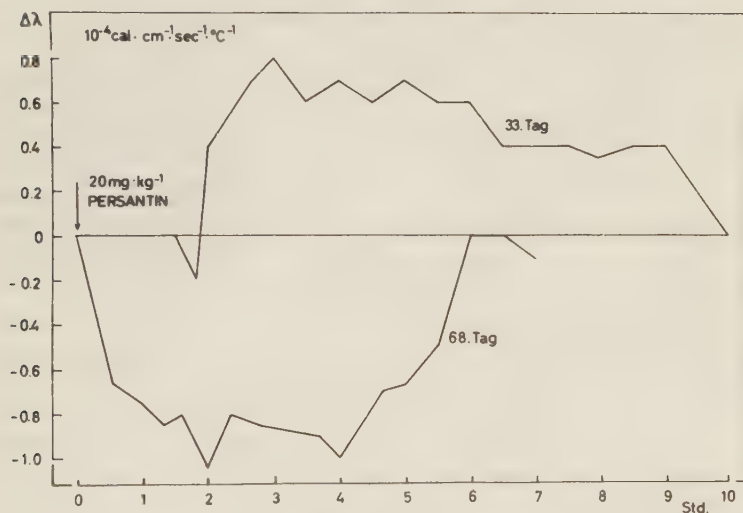


Abb. 11 Tagesverlaufskurven der Myokarddurchblutung eines Mundes (Kurve 1, Abb. 9) zu verschiedenen Zeitpunkten bei gleicher Persantindosis.

4. vergleich der Wirksamkeit der verschiedenen Substanzen.

Persantin und RE 124 verändern im Dosisbereich von 2,5 bis 20 mg/kg die Myokarddurchblutung ähnlich stark. Sowohl im zeitlichen Verlauf, als auch größenordnungsmäßig sind nur kleine Unterschiede festzustellen. In der Dosierung 2,5 mg/kg und 20 mg/kg scheint Persantin die höhere Wirksamkeit zu besitzen. Die Abbildungen 12; 13; 14 stel-

len drei Myokarddurchblutungskurvenpaare eines Tieres dar, welchem die gleiche Dosis Persantin und RE 124 an aufeinanderfolgenden Tagen verfüttert wurde. Die Substanz R 40-RE 61 zeigt nur in den beiden unteren Dosierungen ähnliche Durchblutungskurven wie Persantin und RE 124. Bei 10 mg/kg R 40-RE 61 ist der Durchblutungseffekt in 50% der Fälle schon negativ. R 40-RE 61 zeigte den anderen beiden Substanzen gegenüber bedeutend stärkere toxische Eigen-

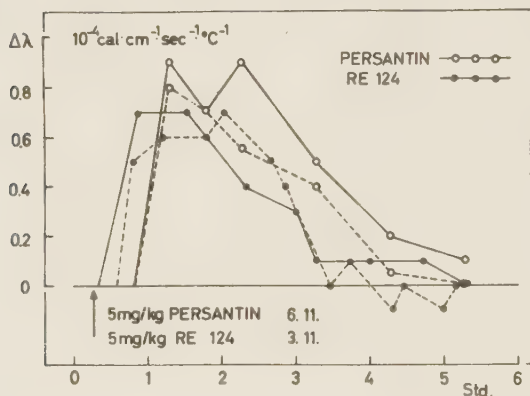


Abb. 12
Abb. 13
Abb. 14
Verhalten der Myokarddurchblutung eines Hundes bei der Verfütterung zweier Versuchssubstanzen an kurz aufeinanderfolgenden Tagen in verschiedenen Dosierungen.

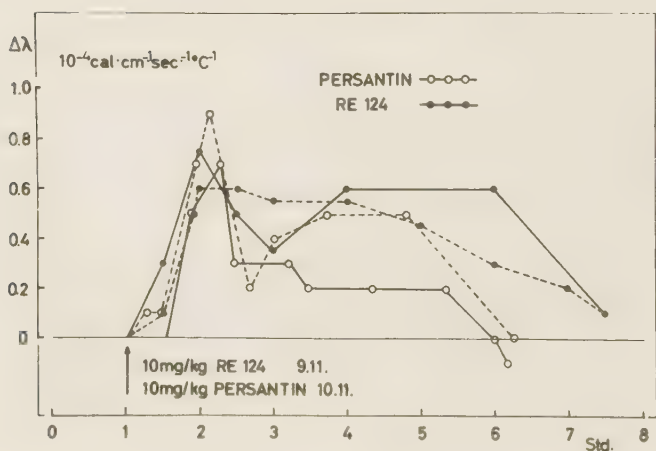


Abb. 13

schaften auf den Magendarmkanal.

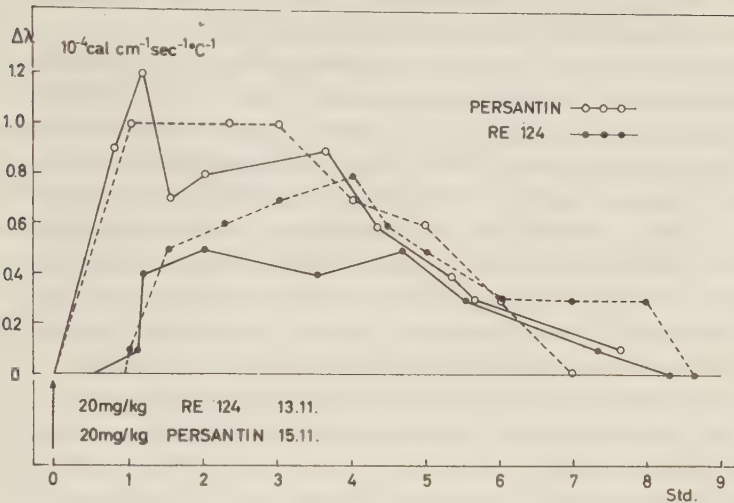


Abb. 14

F. Diskussion

Bei der Beurteilung von Coronardilatoren und ihrer Anwendung am Herzkranken ist das Verhältnis der Coronardilatation zur allgemeinen Gefäßdilatation wichtig. Den maximal möglichen Effekt wird man bei isolierter Erweiterung der Myokardarteriolen erreichen können. Bei den verwendeten Coronardilatoren ist aber eine periphere Wirksamkeit festgestellt worden. Intravenöse und intraarterielle Injektionen und Perfusionen von Persantin, R 40-RE 61 und RE 124 in die Bein Gefäße des Hundes veränderten die Durchblutung der Extremitäten sowohl im Sinne einer Mehrdurchblutung als auch druckpassiv im Sinne einer Durchblutungsverminderung (KADATZ 1959). Die hier registrierte Myokarddurchblutung ist also abhängig von der Änderung beider Größen, des peripheren und des coronaren Widerstandes. Bei stärkerer peripherer Widerstandsverminderung muß bei Erreichen eines kritischen Wertes druckpassiv eine Verschlechterung der

Myokarddurchblutung eintreten, da nach dem ersten Kirchhoffschen Satz in einem verzweigten Stromkreis die Summe der Einzelströme gleich dem Gesamtstromfluß ist:

$I = I_1 + I_2 + I_3 \dots$. Da die Gesamtblutmenge unverändert bleibt, muß in der Gleichung bei größerer Anzahl der Summanden jeder einzelne kleiner werden, sofern Herzfrequenz und Schlagvolumen sich nicht zu stark verändern.

Dieser Fall könnte bei meinen Versuchen bei der Dosierung von 10 mg/kg R 40-RE 61 bei einigen Tieren aufgetreten sein. KADATZ beschreibt für diese Substanz eine doppelt so starke Blutdrucksenkung wie für Persantin und RE 124. Die Messung von Blutdruck und Puls wurde hier, wie auch bei allen anderen Versuchen unterlassen, da zu dieser Zeit noch kein Meßverfahren zur Verfügung stand.

Bei der Betrachtung der Kurven, die über längere Zeit die morgendlichen Durchblutungswerte darstellt, fällt auf, daß bei allen Tieren postoperativ für ca. 3 Tage eine Erniedrigung der Wärmetransportzahl stattfindet. BETZ und BENZING (persönliche Mitteilung) erklären dieses Phänomen, das auch an anderen Tierarten beobachtet wurde, durch eine Abnahme des hypoxischen Reizes, der unter der Operation entsteht. Im weiteren Verlauf zeigen diese Kurven allerdings einen Wiederanstieg. Sie sind bei den Testtieren und dem vergleichbaren Kontrolltier bis zum 21. Tag ähnlich und vielleicht Ausdruck einer zunehmenden Kapillarisation der Wunde. Beim Kontrolltier fällt dann die Kurve wieder, was man als Vernarbungs- und Kapillarverödungseffekt erklären könnte. Dagegen nimmt die Myokarddurchblutung bei den Testtieren auch nach dem 21. Tag bis zu einem Maximalwert zu. Das kann bedingt sein durch eine pharmakologisch bedingte allmählich zunehmende Erweiterung der Arteriolen, die nach täglicher Dilatation jedesmal auf einen geringeren Tonus zurückgehen, oder durch eine bleibende Gefäßproliferation oder durch beide Effekte zusammen. Gefäßproliferationen am Hundeherzen nach Persantinbehandlung wurden von MEESMANN u.a. (1964) angiogra-

phisch und von SCHMIDT und SCHMIER (1966) mittels Ausgußverfahren der Coronarien festgestellt. Auf jeden Fall ist die Wirkung dieser vasoaktiven Stoffe bei kontinuierlicher Zufuhr, wie sie ja auch bei der Therapie gefäßkranker Herzen beim Menschen durchgeführt wird, nicht auf die kleine Zeitspanne der unmittelbaren Einwirkung begrenzt, sondern es findet unabhängig von der kurzfristigen starken Gefäßwiderstandsverminderung auch nach der jeweiligen Gabe von Coronardilatoren eine allmählich stärker werdende Widerstandserniedrigung auf längere Zeit hin gesehen statt, sei es durch direkte Erweiterung der Arteriolen oder durch Vermehrung der Kapillaren. Es ist klar, daß diese langfristige Widerstandserniedrigung irgendwann ein Maximum erreicht. Dann müßte der Zeitpunkt kommen, da eine weitere Erniedrigung des Coronarwiderstandes nicht möglich ist. BRETSCHNEIDER hat den Begriff der Coronarreserve geprägt, der als das Verhältnis des aktuellen Coronarwiderstandes zum Coronarwiderstand bei maximaler Dilatation definiert ist. Diese Coronarreserve wird wahrscheinlich durch dauernde Zufuhr der Coronardilatoren erschöpft, sodaß nur noch eine periphere Wirksamkeit übrig bleiben kann. Dieser Zeitpunkt ist auf der Abbildung 9 durch einen Pfeil markiert. Die Durchblutungsverläufe nach diesem Zeitpunkt wurden bei einem Tier bei Dosen über 10 mg/kg Persantin und RE 124 negativ (Abb. 11). Auf die Praxis angewandt würde das bedeuten, daß bei unkritischer dauernder Anwendung der Coronardilatoren nach gewisser Zeit das Gegenteil vom erstrebten Resultat eintreten würde, vorausgesetzt, daß beim Menschen bei der üblichen therapeutischen Dosierung eine vergleichbare Wirksamkeit besteht. Der Sinn einer weiteren Coronartherapie würde dann darin liegen, die bestehenden optimalen Durchblutungsverhältnisse des Myokards durch kleinere Erhaltungsdosen zu erhalten.

In akuten Versuchen ist festgestellt worden, daß Persantin gegenüber mehreren physiologischerweise auftretenden Reizen ähnlich starke dilatatorische Wirkung hat. Bei O₂-Man-

gel (5,2% in 94,8% N₂ bei narkotisierten Tieren) oder bei Erhöhung des CO₂-Gehaltes (3,3% in der Atemluft; BETZ und BENZING 1963), nach arterieller Hypoxie oder künstlicher Infarzierung (BRETSCHNEIDER und Mitarbeiter 1959; LANGE 1963) kommt es zu starken Durchblutungssteigerungen. In jedem Falle läßt sich aber durch zusätzliche Persantingabe noch eine Steigerung der Durchblutung beobachten. Der Organismus schöpft unter den angeführten Bedingungen seine Coronarreserve nicht vollständig aus. Über den Wirkungsmechanismus des Persantins und der RE-Substanzen weiß man noch nichts genaues. Eine Reihe von Autoren vermuten, daß Persantin in den Nukleotidstoffwechsel des Myokards eingreift und dort speziell den Adenosinabbau verzögert (KÜBLER und BRETSCHNEIDER 1964; KOSS, BEISENHERZ und MAERKISCH 1962; GERLACH und DEUTICKE 1963; BRETSCHNEIDER 1962). Dadurch ließe sich auch gut die relative Coronarspezifität erklären, da die energiereichen Phosphate nur im Myokard über das vasoaktive Adenosin abgebaut werden. Adenosin soll auch bei Hypoxie und Steigerung des Energieumsatzes entstehen und so eine physiologische Coronarregulation darstellen (BERNE 1961). Für die Adenosinhypothese spricht auch die Tatsache, daß Persantin die Wirkung von intravenös appliziertem Adenosin verstärkt und eine verminderte Ansprechbarkeit auf Persantin mit einer verminderten Ansprechbarkeit auf Adenosin einhergeht (KÜBLER und BRETSCHNEIDER 1964). KADATZ beschreibt für R 40-RE 61 ebenfalls eine adenosinpotenzierende Wirkung und vermutet einen ähnlichen Wirkungsmechanismus. KUNZ, SCHMID und SIESS (1962) und SIESS (1962) untersuchten den Herzstoffwechsel unter Persantineinwirkung und stellten fest, daß Persantin unter aeroben Bedingungen eine beschleunigte Glucoseverbrennung bis zu Decarboxylierungsstufen ohne äquivalente O₂-Verbrauchserhöhung verursacht und daß auch unter anaeroben Bedingungen ein "aerober" Glukoseabbau bis zu den Decarboxylierungsstufen stattfindet. Da das Herz seinen Energiebedarf normalerweise zu 2/3 aus der Fettsäureverbrennung deckt (BING

1956), würde das bedeuten, daß der Herzmuskel unter Persantinwirkung seine Energiequelle unter geringfügiger Einsparung von energiereichen Phosphaten verändert. Weiterhin verhinderte Persantin in der Anaerobiose einen Anstieg von reduziertem Diphosphopyrimidinnukleotid (DPN H^+) und über längere Zeit den Eintritt des anoxischen Erschöpfungszustandes. Die Autoren vermuten, daß zumindest ein Teil der bilanzmäßig mehr entstehenden energiereichen Phosphate durch oxydative Phosphorylierung entsteht. Grundsätzlich kann die Steigerung der Bildung energiereicher Phosphate auf dreierlei Weise erklärt werden (SIESS 1962): 1. Durch eine Steigerung der anaeroben Glycolyse mit gesteigertem Glucoseverbrauch. 2. Durch eine Steigerung des Tricarbonsäurezyklus, wobei als Substrate die Metaboliten des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels benötigt werden. 3. Durch alleinige Steigerung der Phosphorylierungsprozesse, also durch eine vermehrte Kopplung, welche den Nutzeffekt erhöht. Davon wurde die erste Möglichkeit experimentell ausgeschlossen. Heute neigt SIESS (persönliche Mitteilung) dazu, in der Steigerung des Krebszyklus die Ursache des Gewinnes an energiereichen Phosphaten nach Persantin zu sehen.

Die Stoffwechseluntersuchungen von KUNZ, SCHMID und SIESS (1962) lassen sich gut in die Befunde von BETZ und BENZING (1963) einbauen. Sie fanden bei Versuchen an narkotisierten Katzen eine maximale Coronardurchblutungssteigerung bei der kombinierten Einwirkung von CO_2 und Persantin. Die Mehrdurchblutung in diesem Fall übertraf quantitativ die bei alleiniger Einwirkung von Persantin, O_2 -Mangel (5,2% in 94,8% N_2) und CO_2 und der Kombinationswirkung von O_2 -Mangel und Persantin. Auf Grund dieser Befunde diskutieren sie vier Möglichkeiten der Persantinwirkung: 1. Unter CO_2 -Inhalation könnte der Anstau von Adenosin durch Stoffwechselgleichgewichtsverschiebungen noch erhöht werden. 2. Durch den Adenosinanstau oder anderer Adenin-Nukleotid-Abbauprodukte wird die Ansprechbarkeit auf CO_2 verstärkt. 3. Beide Effekte wirken zusam-

men. 4. Die Blutdruckerhöhung durch CO_2 bewirkt eine druckpassive Mehrdurchblutung.

BETZ und BENZING hätten demnach den an sich durch Persantin schon stattfindenden Stoffwechselvorgang, der durch vermehrte Glycolyse zur CO_2 -Anreicherung führt, durch CO_2 -Inhalation noch verstärkt. Die beträchtliche Durchblutungssteigerung unter kombinierter Gabe von Persantin und CO_2 läßt den Schluß zu, daß nicht nur ein Adenosinanstau für die Höhe der Durchblutung maßgebend sein kann, sondern auch solche Prozesse, die zur Decarboxylierung führen.

Zusammenfassung

Es wurde die Änderung der lokalen Durchblutung in der Muskulatur der linken Herzkammer an wachen, frei beweglichen Hunden bei oraler Verabreichung der Substanzen Persantin, R 40-RE 61 und RE 124 mit Hilfe der Wärmeleitsonde nach HENSEL registriert. Die drei Substanzen ließen in den angewandten Konzentrationen eine signifikante Mehrdurchblutung des Myokards erkennen. Außer der unmittelbaren Wirksamkeit der Substanzen direkt nach der Verfütterung wurde auch eine Wirkung über längere Zeit beobachtet, indem die morgendliche Spontandurchblutung vor Applikation der Versuchssubstanzen registriert wurde. Sie zeigt über mehrere Wochen eine Zunahme bis zu einem Maximum. Bei weiterer Fütterung gleich hoher Dosen wurde die Durchblutung des Myokards nach jeder Gabe vorübergehend wieder geringer.

Tabelle 1

Änderung der Wärmetransportzahl $\Delta\lambda$ zu verschiedenen Zeiten nach
Versuchsbeginn ohne medikamentöse Beeinflussung

	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	6 Std.	7 Std.
	-0,05	0,05	-0,15	-0,25	-0,30		
	-0,10	-0,10	-0,10	-0,20	-0,40		
	0,10	0,0	-0,40	-0,40	-0,50		
				0,10	0,0		
			0,10	0,05	0,05		
	0,20	0,05		0,0	-0,30	-0,10	
	0,20	0,20	0,10		0,20	0,20	
	0,0	-0,15	-0,25		0,0	-0,20	
	0,0	-0,20	-0,25		0,05	0,10	
	0,0	0,30	0,30	0,25	0,25	-0,10	
	0,0	0,05	0,0	-0,20	-0,25	-0,30	-0,20
	0,20	0,20	0,10	0,10	-0,10	0,10	
	0,05	0,0	0,0	0,0	-0,05	-0,10	0,20
	-0,10	-0,10	-0,10	-0,05	0,30	0,05	
	0,0	-0,10		-0,15	-0,20	0,0	0,0
	-0,10	0,0		0,0	0,0	-0,10	
		0,25	0,15	0,15		0,25	0,25
	0,0	-0,10		-0,20		0,10	-0,20
		0,20	0,10		0,10		0,0
M	0,03	0,03	-0,03	-0,05	-0,07	-0,01	0,01
σ_M	$\pm 0,03$	$\pm 0,04$	$\pm 0,05$	$\pm 0,04$	$\pm 0,06$	$\pm 0,04$	$\pm 0,07$
σ	$\pm 0,11$	$\pm 0,15$	$\pm 0,19$	$\pm 0,17$	$\pm 0,23$	$\pm 0,16$	$\pm 0,18$

Tabelle 2

Änderung der Wärmetransportzahl $\Delta\lambda$ zu verschiedenen Zeiten nach
Verfütterung von 2,5 mg/kg Persantin

	1/2 Std.	1 Std.	1 1/2 Std.	2 Std.	3 Std.
	0,0	0,2	0,8	0,8	-0,2
	0,0	0,9	0,9	0,6	0,1
	0,0	0,7	0,65	0,3	0,0
	0,0	1,05	0,8	0,65	0,0
	0,2	0,3	0,6	0,5	0,15
	0,3	0,8	0,6	0,05	
M	0,08	0,66	0,725	0,48	0,01
σ_M	$\pm 0,05$	$\pm 0,16$	$\pm 0,11$	$\pm 0,11$	$\pm 0,06$
σ	$\pm 0,13$	$\pm 0,34$	$\pm 0,13$	$\pm 0,27$	$\pm 0,12$

Tabelle 3

Änderung der Wärmetransportzahl $\Delta\lambda$ zu verschiedenen Zeiten nach
Verfütterung von 5 mg/kg Persantin

	1/2 Std.	1 Std.	1 1/2 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.
	0,7	0,6	0,7	0,3	0,3	0,15	0,0
	0,0	0,0	0,25	0,7	0,55	0,35	0,2
	-0,2	-0,2	0,2	0,7	1,0	0,4	-0,15
	0,0	0,85	0,65	0,9	0,5	0,2	0,1
	0,0	0,8	0,65	0,55	0,4	0,05	0,0
	0,0	1,0	1,0	0,1	0,0	0,0	0,0
	0,1	0,8	0,85	0,7	0,4	0,0	0,0
	0,0	0,5	0,5	0,5	0,2	0,0	0,0
	0,0	0,85	0,95	0,8	0,45	0,45	0,35
M	0,07	0,58	0,63	0,69	0,32	0,18	0,06
σ_M	$\pm 0,08$	$\pm 0,14$	$\pm 0,09$	$\pm 0,13$	$\pm 0,10$	$\pm 0,06$	$\pm 0,05$
σ	$\pm 0,25$	$\pm 0,41$	$\pm 0,28$	$\pm 0,39$	$\pm 0,29$	$\pm 0,18$	$\pm 0,14$

Tabelle 4

Anderung der Wärmetransportzahl $\Delta\lambda$ zu verschiedenen Zeiten nach
Verfütterung von 10 mg/kg Persantin

1/2 Std. 1 Std. 1 1/2 Std. 2 Std. 3 Std. 4 Std. 5 Std. 6 Std.

0,35	0,45	0,45	0,6	0,5	-0,05	-0,05	0,0
0,0	0,75	0,4	0,4	0,5	0,45	0,10	0,0
1,0	1,55	1,55	1,5	0,95	0,25	-0,1	0,0
0,8	0,55	0,3	0,1	0,4	0,4	0,4	0,0
		1,0	1,0	1,0	0,5	0,0	0,0
0,2	0,55	0,45	0,55	0,25	0,05	-0,05	0,0
0,0	0,75	0,6	0,7	0,7	0,8	0,6	0,5
0,0	0,45	0,5	0,55	0,65	0,45	0,3	0,3
0,0	0,0	0,55	0,55	0,35	0,25	0,15	0,0
0,0	0,0	0,45	0,4	0,2	0,2	0,15	0,0

M	0,16	0,56	0,63	0,64	0,55	0,33	0,16	0,09
σ_M	$\pm 0,18$	$\pm 0,15$	$\pm 0,11$	$\pm 0,05$	$\pm 0,09$	$\pm 0,08$	$\pm 0,08$	$\pm 0,05$
σ	$\pm 0,53$	$\pm 0,46$	$\pm 0,36$	$\pm 0,14$	$\pm 0,27$	$\pm 0,24$	$\pm 0,25$	$\pm 0,17$

Tabelle 5

Änderung der Wärmetransportzahl $\Delta\lambda$ zu verschiedenen Zeiten nach
Verfütterung von 20 mg/kg Persantin

	1/2 Std.	1 Std.	1 1/2 Std.	2 Std.	3 Std.	5 Std.	7 Std.	9 Std.
	0,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,6	0,0	0,0
	0,0	1,1	0,7	0,8	0,85	0,45	0,15	0,05
	0,0	1,0	0,0	0,8	0,8	0,8	0,5	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,4	0,8	0,7	0,4	0,4
	0,7	0,6	0,5	0,5	0,6	0,3	0,0	0,0
	0,0	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,3
	0,0	0,6	0,7	0,75	0,85	0,85	0,4	0,4
			0,7	0,8	0,9	0,8	0,3	0,2
	0,35	0,55	0,65	0,65	0,7	0,5	0,3	0,3
M	0,13	0,68	0,53	0,7	0,79	0,61	0,28	0,18
σ_M	$\pm 0,09$	$\pm 0,12$	$\pm 0,11$	$\pm 0,06$	$\pm 0,04$	$\pm 0,06$	$\pm 0,07$	$\pm 0,06$
σ	$\pm 0,26$	$\pm 0,34$	$\pm 0,33$	$\pm 0,18$	$\pm 0,13$	$\pm 0,19$	$\pm 0,19$	$\pm 0,17$

Tabelle 6

Anderung der Wärmetransportzahl $\Delta\lambda$ zu verschiedenen Zeiten nach
Verfütterung von 2,5 mg/kg RE 124

	1/2 Std.	1 Std.	1 1/2 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.
	0,0	0,1	0,3	0,5	0,2	0,1
	-0,05	0,05	0,5	0,4	0,0	0,05
	0,25	0,1	0,1			
	0,0	0,25	0,25	0,15	0,0	
	0,75	1,4	1,25	0,6	0,1	0,0
	0,1	1,1	0,75	0,3	0,1	0,05
	0,4	0,45	0,1	0,0		
	0,25	0,25	0,35	0,35	0,0	
	0,1	0,2	0,5	0,4	0,15	
	0,3	0,3	0,4	0,6	0,3	0,25
	0,15	0,4	0,45	0,5	0,25	0,0
$\bar{M}$	0,2	0,42	0,46	0,35	0,1	0,04
σ_M	$\pm 0,07$	$\pm 0,13$	$\pm 0,1$	$\pm 0,07$	$\pm 0,04$	$\pm 0,04$
σ	$\pm 0,23$	$\pm 0,47$	$\pm 0,33$	$\pm 0,21$	$\pm 0,11$	$\pm 0,1$

Tabelle 7

Anderung der Wärmetransportzahl $\Delta\lambda$ zu verschiedenen Zeiten nach
verfütterung von 5 mg/kg RE 124

	1/2 Std.	1 Std.	1 1/2 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	6 Std.
0,15	0,65	0,7	0,7	0,45	0,2	0,2	0,0	
0,0	0,65	0,8	0,75	0,45	0,2	-0,05	0,0	
0,4	0,3	0,3	0,25	0,3	0,0	-0,05	0,0	
0,1	0,2	0,3	0,25	0,2	0,0	0,0	0,0	
0,5	0,6	0,6	0,65	0,1	-0,1	-0,1	-0,05	
0,7	0,7	0,6	0,4	0,1	0,1	0,0	0,0	
0,0	0,8	1,3	1,2	0,9	0,3	0,1	0,0	
0,0	0,1	0,9	1,2	0,9	0,5	0,1	0,1	
			0,9	0,7	0,6	0,1	0,2	
0,3	0,65	0,7	0,7	0,6	0,6	0,2	0,1	
	1,4	1,35	1,3	0,8	0,2	0,1	0,0	
	0,45	0,8	0,9	0,55	0,3	0,0	0,0	
M	0,23	0,6	0,76	0,76	0,5	0,24	0,05	0,03
σ_M	$\pm 0,08$	$\pm 0,11$	$\pm 0,1$	$\pm 0,1$	$\pm 0,08$	$\pm 0,07$	$\pm 0,02$	$\pm 0,07$
σ	$\pm 0,25$	$\pm 0,35$	$\pm 0,33$	$\pm 0,36$	$\pm 0,28$	$\pm 0,23$	$\pm 0,06$	$\pm 0,24$

Tabelle 8

Anderung der Wärmetransportzahl $\Delta\lambda$ zu verschiedenen Zeiten nach
Verfütterung von 10 mg/kg RE 124

	1/2 Std.	1 Std.	1 1/2 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.	5 Std.	7 Std.
	0,2	0,3	0,4	0,5	0,2	0,3	0,3	0,0
	-0,1	0,1	0,4	0,4	0,25	0,15	0,15	0,0
	0,3	1,2	1,1	1,1	1,1	1,05	0,5	0,1
	0,3	0,2	0,15	0,1	0,25	0,4	0,7	-0,15
	0,05	0,3	0,3	0,35	0,4	0,55	0,3	0,0
	0,4	0,2	0,2	0,3	0,35	0,3	0,3	0,25
	0,0	0,2	0,25	0,35	0,55	0,5	0,4	0,1
	0,0	0,0	0,0	0,1	0,4	0,3	0,2	0,0
	0,5	0,9	1,1	0,9	0,9	0,75	0,45	0,05
		0,6	0,55	0,55	0,55	0,45	0,3	0,1
	0,4	0,75	0,55	0,35	0,6	0,6	0,1	0,1
M	0,2	0,43	0,46	0,45	0,5	0,49	0,34	0,05
σ_M	$\pm 0,07$	$\pm 0,11$	$\pm 0,14$	$\pm 0,09$	$\pm 0,08$	$\pm 0,08$	$\pm 0,04$	$\pm 0,03$
σ	$\pm 0,21$	$\pm 0,38$	$\pm 0,46$	$\pm 0,31$	$\pm 0,25$	$\pm 0,25$	$\pm 0,17$	$\pm 0,1$

Tabelle 9

Anderung der Wärmetransportzahl $\Delta\lambda$ zu verschiedenen Zeiten nach
Verfütterung von 20 mg/kg RE 124

	1/2 Std.	1 Std.	1 1/2 Std.	2 Std.	3 Std.	5 Std.	7 Std.	9 Std.
	0,0	0,6	0,4	0,5	0,65	0,4		
	0,0	0,65	0,8	0,7	0,7	0,3		
	-0,1	-0,1	0,0	0,2	0,4	0,6	0,6	0,3
	-0,1	-0,1	0,0	0,2	0,5	0,4	0,5	0,6
	0,25	0,8	0,6	0,6	0,6	0,4	0,25	0,1
	0,6	0,7	0,8	0,8	0,4	0,1	0,2	0,0
	0,2	0,35	0,4	0,45	0,5	0,3	0,2	0,1
	0,0	0,0	0,5	0,55	0,7	0,5	0,3	0,0
	0,0	0,0	0,45	0,5	0,45	0,45	0,15	0,0
	0,3	0,7	1,0	0,3	0,55	0,4	0,1	0,0
	0,2	0,35	0,5	0,5	0,6	0,6	0,45	0,4
	0,4	0,5	0,5	0,45	0,4	0,45	0,45	0,4
M	0,15	0,38	0,5	0,47	0,54	0,41	0,32	0,19
σ_M	$\pm 0,05$	$\pm 0,1$	$\pm 0,09$	$\pm 0,05$	$\pm 0,04$	$\pm 0,04$	$\pm 0,05$	$\pm 0,07$
σ	$\pm 0,17$	$\pm 0,34$	$\pm 0,3$	$\pm 0,18$	$\pm 0,12$	$\pm 0,14$	$\pm 0,17$	$\pm 0,22$

Tabelle 10

Änderung der Wärmetransportzahl $\Delta\lambda$ zu verschiedenen Zeiten nach
Verfütterung von 2,5 mg/kg R 40-RE 61

1/2 Std. 1 Std. 1 1/2 Std. 2 Std. 3 Std. 4 Std. 5 Std.

0,9	0,8	0,45	0,25	-0,1	0,0	0,0
0,95	0,8	0,85	0,65	0,15	0,05	0,05
0,4	1,05	1,0	0,6	0,2	0,1	0,05
0,9	0,9	0,65	0,5	0,5	0,2	0,1
-0,25	-0,05	-0,05	-0,05	-0,05	-0,05	-0,05
0,1	0,3	0,1	0,1	0,05	0,05	0,05
-0,1	0,15	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0
0,4	1,1	1,0	0,4	0,15	0,1	0,1
0,1	0,6	0,8	0,7	0,55	0,1	-0,05
0,05	-0,1	0,1	0,1	0,05	0,05	0,05
0,3	0,6	0,3	0,2	0,15	0,05	0,05
-0,1	1,1	0,95	0,3	0,25	0,25	0,1

M	0,3	0,6	0,54	0,35	0,17	0,08	0,04
σ_M	$\pm 0,11$	$\pm 0,12$	$\pm 0,11$	$\pm 0,07$	$\pm 0,06$	$\pm 0,03$	$\pm 0,02$
σ	$\pm 0,38$	$\pm 0,43$	$\pm 0,38$	$\pm 0,24$	$\pm 0,2$	$\pm 0,08$	$\pm 0,05$

Tabelle 11

Änderung der Wärmetransportzahl $\Delta\lambda$ zu verschiedenen Zeiten nach
Verfütterung von 5 mg/kg R 40-RE 61

1/2 Std. 1 Std. 1 1/2 Std. 2 Std. 3 Std. 4 Std. 5 Std. 7 Std.

	0,0	1,0	1,1	1,2	1,2	0,7	0,3	0,3
	0,2	1,0	1,0	1,0	1,0	0,0	-0,2	0,05
	0,0	0,65	0,65	0,25	0,4	0,35	0,25	-0,05
	0,05	0,7	0,6			0,4	0,2	0,0
	0,0	-0,1	0,1	0,4	0,6	0,1	0,4	
	0,0	0,2	0,2	0,8	0,9	0,7	0,45	-0,1
	-0,2	0,2	0,2	0,4	1,5	1,2	0,7	0,5
	-0,05	0,75		1,25	0,55	0,05	-0,15	
	0,0	0,0		0,2	0,9	1,0	0,2	0,1
	0,4	0,5	0,6	0,2	0,2	0,1	0,5	0,05
	0,0	0,1	0,5	0,5	0,45	0,4	0,3	0,15
	0,1	0,1	0,3	0,3	0,4	0,25	0,2	0,3
M	0,05	0,42	0,53	0,59	0,66	0,45	0,3	0,11
σ_M	$\pm 0,03$	$\pm 0,13$	$\pm 0,11$	$\pm 0,13$	$\pm 0,12$	$\pm 0,1$	$\pm 0,08$	$\pm 0,06$
σ	$\pm 0,16$	$\pm 0,38$	$\pm 0,34$	$\pm 0,4$	$\pm 0,42$	$\pm 0,37$	$\pm 0,28$	$\pm 0,19$

Tabelle 12

Anderung der Wärmetransportzahl $\Delta\lambda$ zu verschiedenen Zeiten nach
Verfütterung von 10 mg/kg R 40-RE 61

1/2 Std. 1 Std. 1 1/2 Std. 3 Std. 4 Std. 6 Std. 8 Std. 9 Std.

	0,0	-1,0	-0,65	0,0	0,4	-0,1	-0,1	-0,1
	0,0	-0,7	-0,4	-0,4	-0,1	-0,1	0,0	0,1
	-0,5	0,0	-0,2	0,1	0,0	0,3	0,2	0,1
	-0,2	-0,9	-0,8	-0,4	0,1	0,6	0,1	0,1
	0,3	0,5	0,8	0,5	0,8	0,55	0,5	0,3
	0,4	0,35	0,45	0,55	0,6	0,55	0,6	0,45
	0,7	0,3	0,4	0,55	0,5	0,75	0,3	0,4
	0,7	0,6	0,5	0,4	0,5	0,6	0,4	0,4
	0,6	0,75	0,5	0,6	0,2			
	0,1	0,0	0,25	0,3	0,3	0,05	0,15	0,0
	-1,1	-0,8	0,2	0,3	0,4	-0,05	0,05	-0,1
	0,0	0,15	0,5	0,45	0,4	0,0	0,0	-0,05
	0,2	0,7	0,4	0,5	0,3	-0,15	-0,5	-0,9
M	0,13	0,0	0,15	0,24	0,34	0,24	0,16	0,06
σ_M	$\pm 0,15$	$\pm 0,18$	$\pm 0,14$	$\pm 0,1$	$\pm 0,07$	$\pm 0,1$	$\pm 0,07$	$\pm 0,1$
σ	$\pm 0,52$	$\pm 0,63$	$\pm 0,5$	$\pm 0,34$	$\pm 0,25$	$\pm 0,34$	$\pm 0,29$	$\pm 0,36$

Literatur

- BAUMGARTNER, G., G. GRUPP und S. JANSEN Untersuchungen zu einem automatisch registrierenden Bubble-Flow-Meter.
Pflügers Arch. ges. Physiol. Bd. 261 S. 575-582
- BERNE, R.M. Nukleotide degradation in the hypoxic heart and its possible relation to regulation of coronary blood flow.
Fed. Proc. 20/I, 101 (1961)
- BETZ, E. und H. BENZING Fortlaufende Registrierung der lokalen Myokarddurchblutung an wachen, frei beweglichen Katzen.
Verh. dtsh. Ges. Kreisf.-Forsch. 28 437-440 (1963).
- BETZ, E. und H. BENZING Zum Mechanismus der Wirkung von Persantin auf die Myokarddurchblutung.
Arzneim. Forsch. 13 702-706 (1963).
- BETZ, E., D. BRAASCH und H. HENSEL Die Wirkung von 2,6 Bis (diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d)-pyrimidin auf die Durchblutung von Myokard, Gehirn, Niere, Leber, Haut und Muskulatur.
Arzneim. Forsch. 11 333-336 (1961)
- BETZ, E., D. BRAASCH und H. HENSEL Messungen der Myokarddurchblutung mit der Wärmeleitsonde bei Einwirkung von 2,6 Bis (diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d)-pyrimidin.
Verh. dtsh. Ges. Kreisf.-Forsch. 27 321-326 (1961)
- BETZ, E. und H. HENSEL Fortlaufende Registrierung der lokalen Durchblutung im Inneren des Gehirns bei wachen, frei beweglichen Tieren.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 274 608-614 (1962)
- BETZ, E., H. HENSEL und W. DU MESNIL DE ROCHEMONT Gleichzeitige Messung der lokalen Myokarddurchblutung mit Wärmeleitmessern und ⁸⁵Krypton-Clearance.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 283 R 54 (1965)
- BETZ, E., D. H. INGVAR, N. A. LASSEN und F. W. SCHMAHL Regional blood flow in the cerebral cortex, measured simultaneously by heat and inert gas clearance.
Acta physiol. scand. 67 S. 1-9 (1966)
- BING, R. J. Der Myokardstoffwechsel
Klin. Wochenschr. 34 S. 1 (1956)
- BOSSHAMMER, W. Die Wirkung einiger vasoaktiver Substanzen auf die lokale Myokarddurchblutung der Katze bei oraler Applikation.
Inaugural-Dissertation (1966)
- BRETSCHNEIDER, H. J. Pharmakotherapie coronarer Durchblutungsstörungen mit kreislaufwirksamen Substanzen.
Verh. dtsh. Ges. innerer Med. 69 583-599 (1963)

- BRETSCHNEIDER, H.J., A.FRANK, U.BERNHARD, K.KOCHSIEK und F.SCHELER Die Wirkung eines Pyrimido-pyrimidin-Derivates auf die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels.
Arzneim.Forsch. 9 249-252 (1959)
- DÖRNER, J. und E.WICK Schwankungen und Änderungen der Coronardurchblutung und des Blutdruckes am wachen Hund bei fortlaufender Registrierung.
Kreislauf-Forsch. 25 249-252 (1959)
- GEBHARD, W. Die Wirkung von 2,6-Bis (diäthanolamino) 4,8 dipiperidino-pyrimido (5,4-d)-pyrimidin auf die Dynamik des isolierten spontan schlagenden warmblüterherzens.
Arzneim.-Forsch. 11 957 (1961)
- GERLACH, E. und D.DEUTICKE Bildung und Bedeutung von Adenosin in dem durch Sauerstoffmangel geschädigten Herzmuskel unter dem Einfluß von 2,6-Bis (diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d)-pyrimidin.
Arzneim.Forsch. 13 48-50 (1963)
- GIBBS, F.A. A Thermoelctric Blood Flow Recorder in the Form of a Needle.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 31 141-146 (1933)
- GOLENHOFEN, K., H.HENSEL und G.HILDEBRANDT Durchblutungsmessung mit Wärmeleitelementen in Forschung und Klinik.
Stuttgart Georg Thieme Verlag, (1963)
- GREGG, D.E. Physiology of the coronary Circulation.
Circulation 27 1128-1137
- HENSEL, H. Fortlaufende Wärmeleitfähigkeits- und Durchblutungsmessung im Gewebe mit einer Differential-Calorimetersonde.
Ber. ges. Physiol. 162 360 (1953/54)
- HENSEL, H. Messung der Muskeldurchblutung am Menschen.
Klin. wochenschr. 34 1223-1227 (1956)
- HENSEL, H. Neue Wärmeleitsonden zur Durchblutungsregistrierung.
Naturwissenschaften 50 155-156 (1963)
- HENSEL, H. Neue Wärmeleitelemente zur Durchblutungsmessung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 278 101-102 (1963)
- HENSEL, H. Langfristige Registrierung der Myokarddurchblutung am wachen Tier.
Kreislaufmessungen, 4. Freiburger Colloquium 145-148 München-Gräffelfing:Werk-verlag Dr. E. Banaschewsky (1964)
- HENSEL, H., E.BETZ und W.DU MESNIL DE ROCHEMONT Langfristige Registrierung der Myokarddurchblutung am wachen Tier mit neuen Wärmeleitsonden.
Pflügers Archiv ges. Physiol. 281 101 (1964)
- HOCHREIN, H., K.W.SCHNEIDER und R.SELL Über die Wirkung von 2,6-Bis(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino pyrimido (5,4-d) pyrimidin auf das suffiziente und insuffiziente Herz.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Pathol. und Pharmakol. Bd. 243 119-135 (1962)

- KADATZ, R. Die pharmakologischen Eigenschaften der neuen coronarerweiternden Substanz 2,6 Bis (diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d) pyrimidin.
Arzneimittel Forsch. 9 39-45 (1959)
- KIESE, M. und G. LANGE Calorische Messung der Durchblutung des Herzmuskels.
Arch. exper. Pathol. und Pharmacol. 231 149-157 (1957)
- KIESE, M., G. LANGE und K. RESAG Die Wirkung von 2,6 Bis (diäthanolamine)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d) pyrimidin auf die Durchblutung des experimentellen Herzinfarkts und des gesunden Herzmuskels.
Z. ges. exp. Med. 132 426 (1960)
- KNIPPING, H., W. BOLT und K. MIKULICZ Klinische Erfahrungen und experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Pyrimido-Pyrimidin-Derivat.
Arzneim. Forsch. 10 364-369 (1960)
- KOSS, F. W., G. BEISENHERZ, R. MAERKISCH Die Eliminierung von Adenosin aus dem Blut unter dem Einfluß von 2,6 Bis (diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d) pyrimidin und Papaverin.
Arzneim. Forsch. 12 1130-1131 (1962)
- KÜBLER, W. und H. J. BRETSCHNEIDER Kompetitive Hemmung der katalysierten Adenosindiffusion als Mechanismus der coronarerweiternden Wirkung eines Pyrimido-Pyrimidin-Derivates.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 280 141-157 (1964)
- KUNZ, W., W. SCHMID und M. SIESS Untersuchungen zur Wirkung von 2,6 Bis (diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d) pyrimidin auf den Herzstoffwechsel.
Arzneim. Forsch. 12 1098-1109 (1962)
- LANGE, G. Messung der Durchblutung des experimentellen Herzinfarkts und Beeinflussung der Durchblutung des infarzierten und nicht infarzierten Herzmuskels durch einige Gifte.
Naunyn-Schmiedeberg's Archiv exp. Path. u. Pharmacol. 246 240-286 (1963/64)
- LOCHNER, W. und M. NASSERI Die Wirkung eines Pyrimido-Pyrimidin-Derivates auf den Stoffwechsel und die Sauerstoffversorgung des Herzens.
Arzneim. Forsch. 10 636-638 (1960)
- MEESMANN, W., G. BUSCH, W. BRAASCH und G. W. BACHMANN Entwicklung von Koronar-Kollateralen durch chronische orale Persantinbehandlung.
Med. Welt (Berl.) 1106-1111 (1964)
- NEUHAUS, G., D. LERCHE und I. SEKI Ergebnisse einer kontrollierten Verlaufsbeobachtung unter oraler Langzeitbehandlung mit Persantin^R.
Zeitschr. für Kreislaufforsch. 52 164-170 (1963)

- NEUHAUS, G., M. NASSERI, E. FIEDLER und I. SEKI Die Wirkung peroraler Langzeitbehandlung mit Persantin^R bei Hunden auf die koronare Durchblutung in Ruhe, nach Noradrenalin und auf die Überlebenszeit des Herzens nach totaler Aortenabklemmung. Z. ges. exp. Med. 137 574-586 (1963)
- PFEIFFER, D. Die lokale Gehirndurchblutung bei Injektion von Pyrimidinen, Pteridinen und Purinen. Inaugural-Dissertation (1964)
- SIESS, M. Funktion und Energiestoffwechsel des erschöpften Herzmuskels unter der Wirkung von 2,6 Bis (diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d) pyrimidin. Arzneim. Forsch. 12 683-691 (1962)
- SCHMIDT, H. D. und J. SCHMIER Eine Methode zur Herstellung anatomischer Korrosionspräparate - dargestellt am Koronargefäßsystem des Hundes (Zugleich ein Beitrag zur Dokumentation funktionstüchtiger interkoronarer Kollateralen). Zeitschr. für Kreisl. Forsch. 55 297 (1966)
- THORN, W., G. JACOBS, H. SCHOLL, B. MEILDENER und M. WUPPERMANN Die Wirkung von 2,6 Bis (diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d) pyrimidin und dem Glucuronid dieser Substanz auf Blutdruck, Metabolitgehalt des Blutes, der Leber und des Herzmuskels. Arzneim. Forsch. 12 606-614 (1962)
- WETTERER, E. Der heutige Entwicklungsstand der Methoden zur Registrierung der Blutströmung an Tier und Mensch. Kreislaufmessungen, 4. Freiburger Colloquium Werk-Verlag Dr. E. Banaschewsky München-Gräfelfing (1963)
- WEZLER, K. Die von der Dosis abhängige Wirkung des 2,6 Bis (diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d) pyrimidin auf die Dynamik des isoliert schlagenden Kaltblüterherzens. Arzneim. Forsch. 11 943 (1961)
- ZIERLER, K. L. Equations for Measuring Blood Flow by External Monitoring of Radioisotopes. Circulation Research 16 309 (1965)

Mein Dank gilt an erster Stelle
Herrn Professor Dr. Hensel für
das Überlassen des Themas.

Herrn Dozent Dr. Betz danke ich
ganz besonders für die immer freund-
liche Unterstützung meiner Arbeit
und Herrn Dr. W. Du Mesnil für die
Einführung in die Materie.

Nicht unerwähnt bleiben soll die
Firma Dr. Karl Thomae, die mich
bereitwillig mit Informationsma-
terial über ihre Substanzen ver-
sorgte.

Lebenslauf

Ich wurde am 9.2. 1941 als Sohn des Arztes Dr. Gerhard Ksinsk und seiner Ehefrau Elfriede, geborene Ahrweiler in Mährisch Ostrau geboren. von 1947 bis 1955 besuchte ich die Grundschule in Reichenbach Oberlausitz, anschließend ebendort die Oberschule für 2 Jahre. 1957 bis 1959 ging ich auf die Lessingoberschule in Kamenz/Sachsen, wo ich auch die Reifeprüfung bestand. Im Herbst 1959 begann ich in Halle/Saale mit dem Studium der Medizin. 1960 flüchtete ich mit meiner familie in die Bundesrepublik. Von 1960 bis 1961 nahm ich an einem Ergänzungslehrgang für Ostzonenabiturienten teil und erwarb dadurch die Berechtigung, an westdeutschen Hochschulen zu studieren. Im Sommersemester 1961 begann ich in Marburg/Lahn mit dem Studium der Geologie, wechselte aber im Wintersemester 1961/62 zur Medizin und bestand die Naturwissenschaftliche Vorprüfung im Februar 1962. Im Oktober 1963 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Das Sommersemester 1964 studierte ich in wien. Die letzten klinischen Semester war ich wieder an der Philipps-Universität Marburg immatrikuliert, wo ich im März 1967 das medizinische Staatsexamen bestand.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

in Marburg: Amon, Bommer, Braun Falco, Brück, Buchholz, Bücher, Cleve, Dimroth, Drawert, Ehrhardt, Exner, Falke, Ganz, Gedigk, Golenhofen, Hamm, Hardewig, Hensel, Hildebrandt, Hohorst, Hornung, Jacob, Klingenberg, Knauff, Kockel, Lang, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mahr, Mann, Martini, Marx, du Mesnil de Rochemont, Niesing, Uehmig, Poetsche, Petry, Petzold, Roger, Rohen, Sauer, Schiff, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schmidt, Schrappe, Schultze,

in Wien:

Schwaiger, Seidel, Siegert, Spiegelberg,
Straub, Streicher, Walcher, Winkler, Würterle.
Antoine, Asperger, Böck, Fellingner, Kunz,
Langer, Novotny, Obiditsch-Mayer, Tappeiner.

